

نقش بمبیزین در سیری پیش از جذب

دکتر علی صادقی لویه *

چکیده

پس از صرف غذا و پیش از آنکه مواد غذایی هضم و جذب شوند، دریافت غذا بسرعت وقفه می‌یابد و انسان احساس سیری می‌کند. این موضوع نشان می‌دهد که اطلاعات مربوط به اعصاب حسی یا مواد هورمونی مترشح از بخش‌های فوقانی لوله گوارش موجب سیری پیش از جذب می‌شوند. بعضی نوروترانسمیترها و مواد هورمونی به عنوان عوامل فرضی سیری شناخته شده‌اند که یکی از آنها بمبیزین *Bombesin* است. بمبیزین اعمال یک نوروترانسمیتر را در تشکیلات عصبی لوله گوارش پستانداران تقلید می‌کند.

بمبیزین بکار رفته در بطن‌های جانبی مغز با فعال کردن سوبستراهای عصبی پاراونتریکولار موجب وقفه دریافت غذا و هیپوانسولینمی می‌گردد. با تزریق داخل صفاقی بمبیزین نه تنها میزان دریافت غذا کاهش می‌یابد بلکه فاصله بین دریافت غذا نیز افزایش می‌یابد. بعلاوه بمبیزین و *GRP* (*Gastrin Releasing*) *Peptide* سبب آزاد شدن هورمون‌هایی در روده می‌شوند که این مواد خود بعنوان عوامل بروز سیری عمل می‌کنند.

کلید واژه‌ها: ۱- بمبیزین ۲- سیری ۳- نوروترانسمیتر

* دانشیار گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

مقدمه

بمبیزین یک پپتید سنتز شده طبیعی است که از پوست نوعی قورباغه اروپایی بنام بومبینا - بومبینا (*Bombina*) جدا شده است. (۱) با وجود اینکه بمبیزین در بافتهای دوزیستان پراکنده است، اما در بسیاری از مکانیسمهای هومئوستاتیک پستانداران اثرات قدرتمندی نشان می‌دهد. یکی از این اثرات که با تجربه بر روی موشهای صحرایی (*Rats*) بدست آمده است مهار دریافت غذا است که هم در محرومیت‌های تجربی غذایی و هم در تغذیه کاذب حیوانات مشاهده شده است. در این اثر بمبیزین به مقدار مناسب بطور مرکزی در بطن‌های مغزی، یا بطور محیطی در حفره صفاقی بکار رفته است که در هر دو مورد مهار دریافت غذا بروز کرده است.

رابطه بمبیزین و GRP

(Gastrin Releasing Peptide)

نوروپپتید آزادکننده گاسترین (*GRP*) یک ترکیب مشابه بمبیزین است که در سیستم عصبی - گوارشی پستانداران تولید شده و اثرات نیرومندی بر روند سیری دارد. (۲) ترکیب اولیه بمبیزین و چهار شکل *GRP* از چهار نوع پستاندار در

هپتاپیتید انتهایی مشترک است. (شکل ۱) جالب توجه آنکه تمام جنبه‌های فعالیت بیولوژیک بمبیزین *GRP* با این بخش‌های انتهایی ترکیب امکانپذیر است. یعنی بخش‌های انتهایی این ترکیبات هستند که اثرات مربوط به سیری را نیز به عهده دارند. (۵)

بمبیزین از نظر ساختمانی با ماده *P* (*Substance P*) نوروکیکین پستانداران نیز نزدیک است. این ماده در روده و مغز پستانداران وجود دارد که موجب وقفه دریافت مواد غذایی می‌شود. ساختمان اولیه ماده *P* در شکل ۱ با ساختمان بمبیزین و *GRP* مقایسه شده است. بمبیزین همچنین فعالیتی مشابه فعالیت یک آگونیست نسبی ماده *P* را در موشهای صحرایی نشان می‌دهد. مثلاً "دوزهای پایین بمبیزین و ماده *P* بطور مرکزی بکار رفته‌اند به ترتیب سبب وقفه خوردن و نوشیدن می‌شود، درحالی‌که دوزهای بالای هر کدام موجب وقفه همزمان خوردن و آشامیدن می‌شود.

از طرف دیگر بمبیزین بعنوان یک مقلد نیرومند *GRP* بویژه در مورد کنترل خوردن موشهای صحرایی عمل می‌کند. با این ترتیب تصور می‌شود که بمبیزین از نظر ساختمانی و فارماکولوژیک بیشتر به *GRP* نزدیک باشد تا ماده *P*. (۳)

EQRLGNQ WAVGHLM-NH ₂	Bombesin
VPLPAGGGTVLTKMYPRGNH WAVGHLM-NH ₂	Human GRP ₁₋₂₇
APVSVGGGTVLAKMYPRGNH WAVGHLM-NH ₂	Porcine GRP ₁₋₂₇
APVPGGQGTVDKMYPRGNH WAVGHLM-NH ₂	Canine GRP ₁₋₂₇
WAVGHLM-NH ₂ APVSTGAGGGTVLAKMYPRGNH	Rat GRP ₁₋₂₉
RPKPQQFFGLM-NH ₂	Substance P

شکل ۱- توالی آمینواسیدی بمبیزین، ۴ شکل از پپتیدهای آزادکننده گاسترین پستانداران (*GRP*) و ماده *P* (از کدهای حروفی برای آمینواسیدها استفاده شده است)

پراکندگی مرکزی GRP و مراکز سیری

بالاترین غلظت‌های قابل اندازه‌گیری ماده شبه بمبزمین یا GRP که در مغز موشهای صحرایی یافت می‌شود، در هیپوتالاموس و مسیر هسته‌های منزوی (NTS) و نیز به مقدار قابل ملاحظه‌ای در تشکیلات دیگر مغزی پراکنده‌اند که تمامی این نواحی با کنترل مرکزی دریافت غذا ارتباط دارند.^(۱۰)

کلیه تغییراتی که در نتیجه آسیب‌های نورواناتومیک در رفتار تغذیه‌ای حاصل شده است اساس تشخیص مراکز سیری را تشکیل داده است. برپایه این نوع تجربیات حداقل چهار مرکز سیری عمومی شناسایی شده است. این مراکز سیری که بایک ترتیب نزولی در محور عصبی مهارکننده تغذیه در ارتباطند، شامل سیستم لیمبیک، هیپوتالاموس، هسته‌های پارابراکیال و NTS است.

اثرات مرکزی بمبزمین

اثرات بمبزمین بر مراکز سیری با افزودن این پپتید به مایع مغزی - نخاعی بطنهای جانبی و بطن چهارم بررسی شده است. در پاسخ به تجویز ساده یا تکراری بمبزمین در بطن‌های جانبی موشهای صحرایی یک وقفه تغذیه‌ای آشکار در رابطه با دوز بکار رفته بمبزمین ایجاد گردیده است که در عین حال این وقفه تغذیه با افزایش فعالیت‌های حرکتی و کاهش آب نوشی همراه بوده است.

در مجموع هنگامی که بمبزمین در بطن‌های جانبی مغز بکار رفته است بعنوان یک عامل هیپوترمی و ضد درد مقاوم در برابر نالوکسان شناخته شده است. بعضی از این اختلالات رفتاری و هم‌مؤسستاتیک با دوزهای کمتری از بمبزمین بروز می‌کند که در این دوزها وقفه تغذیه‌ای ایجاد نمی‌شود. بنابراین چنین تصور شده است که بمبزمین به یک روش غیراختصاصی با فعال کردن سوبستراهای عصبی پاراونتریکولار موجب تغییر، یا قطع فعالیت‌های تغذیه‌ای می‌گردد.

تصویر روشن‌تری از دخالت GRP در سیری با بکار بردن بمبزمین در بطن چهارم مغز بدست آمده است. بطوریکه با تجویز حتی ۱ تا ۱۰ دوز موردنیاز برای مهار تغذیه، در بطن‌های جانبی فعالیت‌های تغذیه‌ای به یک روش وابسته به دوز مهار شده است.^(۸)

اثرات مربوط به سیری بمبزمین در تشکیلات مغز پسین (NTS) بدون فعالیت‌های رفتاری بروز می‌کند که با تغذیه رقابت کرده ولی آب نوشی را مهار نمی‌کند. برخلاف اثرات غیر اختصاصی بمبزمین که در تجویز داخل بطنی - جانبی - بروز می‌کنند، مراکز سیری در تشکیلات مغز پسین بیشتر به تجویز GRP پاسخ می‌دهند.

از این یافته می‌توان نتیجه گرفت که بمبزمین بکار رفته در بطن چهارم اثرات هیپوانسولینمی و هیپرگلیسمی وابسته به غده آدرنال و نیز هیپرگلوکواگونمی را تشدید می‌کند در حالیکه ترشحات اسیدی معده وابسته به واگ را مهار می‌کند. متابولیت‌های گردش خون (گلوکز) و هورمونهای آندوکراین (انسولین و گلوکاکگون) نقش مهمی در کنترل هیپوتالامیک فعالیت تغذیه‌ای دارند. با این حال هر نوع تأثیری که در رفتار تغذیه‌ای در نتیجه تغییر میزان ترشحات درون‌ریز و برون‌ریز گوارشی بروز کند با تجویز مرکزی بمبزمین به حداقل می‌رسد زیرا این حقیقت وجود دارد که آدرنالکتومی، واگوتومی و قادر نیستند فعالیت بمبزمین بکار رفته در تشکیلات مرکزی و محیطی را کاهش دهند.^(۹)

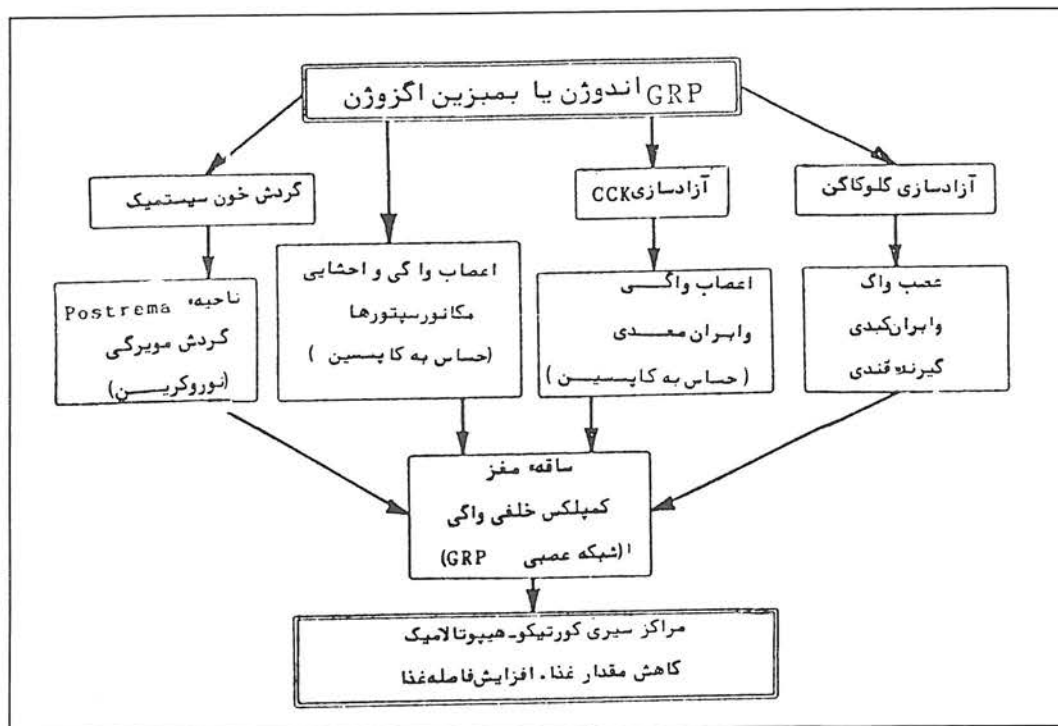
اثرات محیطی بمبزمین

تزریق داخل صفاقی بمبزمین به روش وابسته به دوز میزان دریافت مواد جامد و مایعات را وقفه داده است. اگرچه دوز کافی در این روش بالاتراز دوز موردنیاز برای ایجاد وقفه به روش تجویز داخلی بطنی است اما تجویز محیطی بمبزمین فعالیت‌های رفتاری را که با تغذیه در رقابت باشد ایجاد نمی‌کند.

جالب توجه است که تجویز محیطی بمبزمین نه تنها سبب

بمبیزین اثرات مربوط به سیری را از دوره فعال می‌کند: یکی مداخله اعصاب حسی روده‌ای موجود در رشته‌های واگ و اسپلانکتیک و راه دیگری تاثیر مکانیسم هومورال مستقل از اعصاب و غدد آدرنال. جالب است که میزان GRP جریان خون، بوضوح در طول تغذیه افزایش می‌یابد و به این ترتیب توانایی پپتیدهای شبه بمبیزین در رفتار بعنوان یک عامل هومورال روی ساختارهای عصبی مرکزی تشدید می‌شود.

کاهش میزان دریافت غذا بلکه موجب افزایش فاصله بین دریافت غذاها نیز می‌شود. این نوع وقفه دریافت غذا با انجام اعمال واگوتومی یا قطع رابطه نخاع با روده به تنهایی ایجاد نمی‌شود بلکه با انجام توام این دو عمل بروز می‌کند. (۱۲) قطع اعصاب خارجی روده، تنها اثرات بلوک کننده بمبیزین روی مقدار دریافت غذا را نشان می‌دهد ولی فاصله بین دریافت غذاها را طولانی نمی‌کند. در حالیکه تجویز محیطی



شکل ۲- راههایی که با تجویز محیطی بمبیزین یا GRP آزاد شده از طریق اعصاب ممکن است روی ساختارهای مغز پسین جهت تنظیم سیری پیش از جذب اثر کنند. راه اول، پپتیدهای درحال گردش ممکن است به نرونهای Postrema بانفوذ از راه عروق موینه به هسته‌های مغز پسین انتشار پیدا کنند. دوم بمبیزین موجود در جریان خون یا GRP آزاد شده از اعصاب می‌توانند با اعصاب مکانورسپتور معدی موجود در مسیر اعصاب آوران واگ و اسپلانکتیک در مغز پسین تاثیر متقابل داشته باشند. سوم، بمبیزین موجود در گردش خون و GRP آزاد شده از اعصاب، آزاد شدن CCK و گلوکاگون را تسهیل، و اثراتشان را روی اعصاب آوران معدی و کبدی که به مغز پسین می‌روند تشدید می‌کنند. GRP در نرونها داخلی معدی و همچنین در نرونها دئودنال و اعصاب داخل جدار می‌مربوط به پانکراس ایجاد می‌شود. آزاد شدن این پپتید ممکن است در نتیجه رفلکس تحریک اعصاب پپتیدرژیک محیطی بوسیله تحریک مکانیکی و شیمیایی بخش فوقانی روده باشد.

بنابراین اینک تفکیک بین اثرات سیری زایی تجویز محیطی بمبزمین و CCK به ترتیب بر پایه فعال کردن رسپتورهای مکانیکی غیر حساس به کاپسین و کمورسپتورهای حساس به کاپسین امکان پذیر شده است. با اینکه بمبزمین و GRP اسپاسم عضلات صاف معده را تشدید می کنند، اما بعید است که بمبزمین مکانور رسپتورهای معده ای را بایک اثر میوژنیک روی تانسین دینامیک عضله صاف فعال کند. بیشتر عضلات اسپاسموژن عوامل سیری را بعنوان یک اثر محیطی فعال نمی کنند بااین وجود کشیدگی مکانیکی دیواره معده همانگونه که بادکنک باد شده در معده انسان سیری کوتاه مدت ایجاد می کند دارای اهمیت است.

یک جنبه جالب در مورد نرونها میانتیریک، حساسیت شناخته شده آنها در برابر کشیدگی و تغییر شکل است که موجب فعالیت این نرونها می شود. با یافته های تازه در مورد وجود کانالهای یونی فعال و غیر فعال کششی در غشاءهای بیولوژیک، بعضی از این ابهامات روشن گردیده است. (۱۱) بخش عمده ای از شبکه میانتیریک معده پستانداران که دارای نرونها محتوی GRP است، احتمالاً در این حساسیت نسبت به کشیدگی سهم است.

چنین استنباط شده است که پراکندگی این نرونها پتیدرژیک در سراسر معده یکسان است. بااین وجود پراکندگی نرونها حساس به مواد شبه بمبزمین یا GRP متغیر بوده و فیبرهای عصبی آنها در عضلات طولی فوندوس و عضلات حلقوی آنتروم موش صحرایی پراکنده اند. (۷)

این ناهماهنگی تراکم ممکن است از پیامدهای فیزیولوژیک مربوط به موارد زیر باشد:

- ۱- کشیدگی ناهماهنگ فوندوس و آنتروم در طول تغذیه
- ۲- فعال شدن کششی اعصاب محتوی GRP
- ۳- افزایش تحریک مکانورسپتورهای حساس به بمبزمین و GRP که در لایه های عضلانی طولی و حلقوی قرار دارند.

بررسی اثرات الکتروفیزیولوژی بمبزمین روی رسپتورهای مرکزی و محیطی نشان داده است که با تجویز محیطی بمبزمین یک کاهش وابسته به عصب در حجم غذای دریافتی بوجود آمده است. بااین وجود هم بمبزمین و هم GRP هدایت پتاسیم را در نرونها نوع دوم AH شبکه میانتیریک کوچکچه هندی کاهش می دهند و دیپولاریزاسیون را تند می کنند. (۱۳)

این نوع نوروها میانتیریک در درون سیستم عصبی روده ای بایک عمل حسی همراه است و نظیر رشته های آوران اولیه واگی واسپلانکنیک فعالیت های مشابه نوروترانسمیترها را نشان می دهد. قابل درک است که بمبزمین مستقیماً رشته های آوران روده ای را به روشی مشابه با اثرات آن روی نرونها نوع دوم AH تحریک می کند.

جالب توجه آنکه عامل محیطی دیگر سیری، یعنی کوله سیستوکینین (CCK) نیز با کاهش دادن قابلیت هدایت (Conductance) پتاسیم، نرونها نوع دوم AH را دیپولاریزه و فیبرهای نوع C و ابران واگ را تحریک می کند. بااین وجود ماهیت اثرات مستقیم بمبزمین یا GRP بر فیبرهای عصبی آوران احشایی بعنوان همچنان یک مشکل حل نشده باقی مانده است.

محققان بیمارستان لندن راهی در جهت حل این مشکل در پیش گرفته اند. نشان داده شده است که تزریق بمبزمین به داخل جدار معده میزان فعالیت پایه نرونها ساده را در کمپلکس واگی پشتی (Postrema, NTS) و هسته های حرکتی واگ) موش صحرایی تغییر می دهد، این اثر از همان راه و روی همان نرونها مغز پسین که به فعالیت رسپتورهای مکانیکی با کشیدگی معده پاسخ می دهند، انجام می شود. (۴)

پاسخهای این نرونها مغز پسین به اتساع معدی و تجویز محیطی بمبزمین با استعمال قبلی کاپسین (Capsaicin) بطور واضحی ناپدید شده است. بعبارت دیگر این نوروتوکسین بعنوان عامل وقفه دهنده اثرات سیری زایی CCK روی اعصاب حسی - شیمیایی واگ شناخته شده است.

اثرات هومورال بمبزمین

یک راه دیگر تاثیر تجویز محیطی بمبزمین که موجب سیری وابسته به رشته‌های حسی می‌شود این است که این ماده سبب آزاد شدن هورمون‌هایی در روده می‌شود که بعنوان عوامل سیری عمل می‌کنند. موادی مانند بمبزمین و GRP موجب آزاد شدن CCK و گلوکاگون می‌گردند که هریک از اینها به نوبه خود به ترتیب رشته‌های آوران و اگی معده‌ای و کبدی را فعال کرده و دریافت غذا را وقفه می‌دهند.

گفته می‌شود که حداکثر تاثیر بمبزمین با کاربرد محیطی آن روی وقفه تغذیه جدا از عصب واگ است با این وجود مقادیر زیر آستانه بمبزمین، مقادیر زیر آستانه CCK و گلوکاگون را برای کم کردن حجم غذای دریافتی تشدید می‌کند که به معنی مداخله عصب واگ است. (۶) اینگونه تاثیر متقاطع این نظریه را تقویت کرده است که سیری پیش از جذب غذا یک پاسخ جمع بندی شده سیستم تنظیم کننده است و نمی‌تواند نتیجه اثرات یک ترکیب جدا بروی یک مکانیسم باشد. اثرات غیر وابسته به اعصاب حسی مربوط به تجویز محیطی بمبزمین روی فاصله بین وعده‌های غذایی موید این است که برای GRP آزاد شده از نرونهای معده‌ای یک نقش هومورال وجود دارد. حساس ترین نقاط مرکزی مربوط به سیری ناشی از مصرف داخل جمجمه‌ای بمبزمین NTS است و احتمالا در این نقطه است که بمبزمین اثرات خود را روی دریافت غذا اعمال می‌کند.

نفوذ بمبزمین گردش خون به داخل مایع مغزی - نخاعی (CSF) از راه شبکه کورئید بطن چهارم امکان پذیر است. احتمال دیگر این است که نفوذ مستقیم بمبزمین با انتشار در منافذ بستر مویرگی (Fenestrate) در ناحیه Postrema، صورت گیرد.

یک مطالعه دقیق بر روی اعصاب حساس به بمبزمین یا GRP با استفاده از NH₂ و COOH انتهای متصل به آنتی بادی‌ها، شبکه وسیعی از اعصاب حاوی GRP در NTS و AP هسته‌های حرکتی واگی در ساقه مغز موش صحرایی شناسایی شده است. (۷) پراکندگی این شبکه اعصاب پپتیدرژیک

در شکل ۲ نشان داده شده است.

نرونهای حساس به بمبزمین و GRP در بخش قدامی NTS و AP یافت شده‌اند. سطوح مربوط به قطع سهمی افقی نشان می‌دهند که این نرونها از راه طول اعصاب نزولی NTS با بخش‌های قدامی و خلفی شبکه واگی پشتی مربوط می‌شوند. همچنین رشته‌های حساس در کف بطن چهارم نیز یافت شده‌اند. رویهم رفته وجود این شبکه از اعصاب حاوی GRP در مغز پسین نشان دهنده این امر است که بمبزمین داخل گردش خون و داخل جمجمه‌ای، مواد عصبی کنترل کننده سیری را فعال می‌کند.

نتیجه گیری

این سوال که چگونه بمبزمین بدن دوزیستان مراکز سیری پستانداران را فعال می‌کند تاکنون فقط به بخشی از آن پاسخ داده شده است. بدون تردید اثرات سیری بمبزمین با نرونهای حاوی GRP در نقاط مرکزی سیری و شبکه میانتریک معده مربوط است.

آزاد شدن GRP از نرونهای معده‌ای پس از صرف غذا می‌تواند تحریک پذیری نرونهای موجود در مرکز سیری مغز پسین را تشدید کند. این کار احتمالا "با نفوذ GRP از گردش خون به مایع مغزی نخاعی، فعال شدن مکانورسپتورهای معدی و باتشدید متقاطع اثرات آنها و اثرات سایر عوامل محیطی سیری شامل کوله سیستمیکین و گلوکاگون صورت می‌گیرد.

REFERENCES

- 1- Anastasi, A., Erspamer V. Bucci. M; Isolation and structure of bombesin and alytesin, two analogous active peptides from the skin of the European amphibians Bombina and Alytes. *Experientia Basel* 1971;27:166-167
- 2- Brown, M.R., Marki, W., Rivier J.; Is gastrin-releasing peptide mammalian bombesin? *Life Sci.* 1980;27:127-128

- 3- Diamond J.; Evolutionary design of intestinal nutrient absorption : Enough but not too much; NIPS, 1991,6:92-96
- 4- Ewart W.R., JONES M.V., Primi M.P.; Bombesin changes excitability of rat brain stem neurons sensitive to gastric distension. Am. J. Physiol. 1990,258 G841-847
- 5- Girard F., Bachelard, H., Pierre S.ST, Rioux F.; The contractile effect of bombesin, gastrin - releasing peptide and various fragments in the rat stomach strip; Eur. J . Pharmacol. 1984,102:489-497
- 6- Hinton V., Rosofsky M., Granger, J., and Geary N.; Combined injection potentiates the satiety effects of pancreatic glucagon, cholecystokinin and bombesin; Brain Res. Bull. 1986, 17:615-619
- 7- King B.F., Jones M.F. and Ewart W.R.; A detailed immunohistochemical study of GRP - containing nerves in rat stomach, Gastroenterology 1988,94:A226 (Abstract)
- 8- Ladenheim E.E., and Ritter R.C.; Low dose fourth ventricular bombesin selectively suppresses food intake; Am.J.Physiol. 1988, 255:R988-R992
- 9- Makhloof G.M., Grider I.R.; Nonadrenergic noncholinergic inhibitory transmitters of the gut; NIPS, 1993,8:195-199
- 10- Moody T.W., O'Donohue T.L. Jacobowitz D.M.; Biochemical localization and characterization of bombesin - like peptides in discrete regions of rat brain; Peptides, 1981,2:75-79
- 11- Morris C.E., Sigurdson W.J. Stretch-inactivated ion channels co-exist with stretch-activated ion channels. Science Wash.DC 1989, 243:807-809
- 12- Stuckey J.A., Gibbs J., Smith G.P.; Neural disconnection of gut from brain blocks bombesin - induced satiety; Peptides 1985,6:1249-1252
- 13- Zafirov D.H., Palmer J.M., Nemeth P.R., Wood J.D.; Bombesin, gastrin releasing peptide and vasoactive intestinal peptide excite myenteric neurons; Eur.Pharmacol. 1985,115:103-107

THE ROLE OF BOMBESIN IN PREABSORPTIVE SATIETY

A. Sadeghi Looyeh ,Ph.D.*

ABSTRACT

Spontaneous cessation of eating and feeling of fullness before any digestion or absorption of food stuff begins, indicates that G.I. tract sensory nerves or hormone like secretion of upper G.I. tract can causes preabsorptive satiety.

Some neurotransmitters or hormonal secretions are assumed to be responsible for this phenomenon, one of them is called bombesin, which mimics neurotransmission activity in mamalian's G.I. tract. Bombesin available in lateral ventricles activates paraventricular substrates and thus causes preabsorptive satiety and hypoinsulinemia.

Intraperitoneal injection of bombesin reduces food intake and increases intervals between meals. Also bombesin and GRP(Gastrin Releasing Peptide) causes release of hormone which brings along feeling of fullness and as a result cessation of eating.

Key words : 1- Bombesin
 2- Satiety
 3- Neurotransmitter

* Associate Professor of Physiology, Tehran University of Medical sciences and Health Services